

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos valorados críticamente

Ibuprofeno y conducto arterial persistente del prematuro: ¿vía intravenosa o vía oral?

González de Dios J¹, Rivas Fernández MÁ²

¹Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante (España).

²Hospital General de Cataluña, Cipro Barcelona. Sant Cugat del Vallés. Barcelona (España).

Correspondencia: Javier González de Dios, javier.gonzalezdedios@gmail.com

Palabras clave en inglés: infant, premature; ibuprofen: administration and dosage; ductus arteriosus, patent.

Palabras clave en español: prematuro; ibuprofeno: administración y dosificación; conducto arterioso permeable.

Fecha de recepción: 21 de julio de 2011 • **Fecha de aceptación:** 22 de julio de 2011

Fecha de publicación en Internet: 27 de julio de 2011

Evid Pediatr. 2011;7:64.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

González de Dios J, Rivas Fernández MA. Ibuprofeno y conducto arterial persistente del prematuro: ¿vía intravenosa o vía oral?
Evid Pediatr. 2011;7:64.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en
<http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2011;7:64>

©2005-11 • ISSN: 1885-7388

Ibuprofeno y conducto arterial persistente del prematuro: ¿vía intravenosa o vía oral?

González de Dios J¹, Rivas Fernández MÁ²

¹Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante (España).

²Hospital General de Cataluña, Cipro Barcelona. Sant Cugat del Vallés. Barcelona (España).

Correspondencia: Javier González de Dios, javier.gonzalezdedios@gmail.com

Referencia bibliográfica: Gokmen T, Erdevi O, Altug N, Suna O, Uras N, Dilmen UJ. Efficacy and safety of oral versus intravenous ibuprofen in very low birth weight preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 2011;158:549-54.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: el ibuprofeno oral resulta más eficaz que el ibuprofeno intravenoso en el cierre del conducto arterioso persistente de prematuros con muy bajo peso al nacer. Los pacientes con funcionalismo renal límite deberán ser vigilados de forma más estrecha.

Comentario de los revisores: este ensayo clínico hace plausible implementar el ibuprofeno oral para cierre del conducto arterioso persistente en prematuros, lo que supone una gran mejora en el índice coste-efectividad. Es prudente contar con otros ensayos clínicos que reproduzcan estos resultados para poder recomendar el ibuprofeno oral como intervención efectiva y segura.

Palabras clave: prematuro; ibuprofeno: administración y dosificación; conducto arterioso permeable.

Ibuprofen and patent ductus arteriosus of preterm: intravenous or oral?

Abstract

Authors' conclusions: oral ibuprofen is more effective than intravenous ibuprofen for the closure of patent ductus arteriosus in premature newborns with very low birth weight. Patients with borderline renal function should be closely monitored.

Reviewers' commentary: this clinical trial makes plausible to implement the use of oral ibuprofen for the closure of patent ductus arteriosus in premature newborns, what is a great improvement in the cost-effectiveness. We need more clinical trials that replicate these results to recommend oral ibuprofen as an effective and safe intervention.

Keywords: infant, premature; ibuprofen: administration and dosage; ductus arteriosus, patent.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: comparar la eficacia y seguridad del ibuprofeno oral (IBUo) frente al ibuprofeno intravenoso (IBUiv) para el cierre del conducto arterial persistente (CAP) en recién nacidos prematuros de muy bajo peso (≤ 1500 g).

Diseño: ensayo clínico aleatorizado (ECA).

Emplazamiento: Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) neonatal. Hospital Universitario de Ankara, Turquía.

Población de estudio: recién nacidos pretérmino ≤ 32 semanas de gestación, ≤ 1500 g, edad postnatal entre 48 y 96 horas y criterios ecocardiográficos de CAP significativo ($> 1,5$ mm). Criterios de exclusión: defectos congénitos mayores,

shunt ductal derecha-izquierda, infección grave, hemorragia intraventricular grado 3-4, diuresis < 1 ml/kg/hora, creatinina $> 1,6$ mg/dl, plaquetas $< 60\ 000/\text{mm}^3$, hiperbilirrubinemia grave e hipertensión pulmonar persistente.

Intervención: la asignación al azar de los grupos de tratamiento (IBUo, $n = 52$ e IBUiv, $n = 50$) se realizó mediante tarjetas introducidas en sobres opacos cerrados. Todos los pacientes (fuera IBUo o IBUiv) recibieron ibuprofeno en dosis inicial de 10 mg/kg, seguido de 5 mg/kg a las 24 y las 48 horas. El IBUiv fue perfundido por bomba en 15 minutos y el IBUo se administró por sonda orogástrica con 1 ml de agua estéril. Durante el tratamiento se mantuvo el manejo diagnóstico-terapéutico habitual de estos prematuros, sin cointervenciones diferenciales entre los grupos.

Medición del resultado: las variables principales fueron: tasa de cierre del CAP (realizado mediante control ciego de ecografía cardíaca tras la tercera dosis de IBU) y función renal (con estudio analítico, que incluyó creatinina y cistatina-C sérica, antes de la intervención y a las 24 horas de finalizar el tratamiento). Las variables secundarias fueron: necesidad de segundo ciclo de IBU o intervención quirúrgica, reapertura del CAP, morbilidad respiratoria, digestiva, neurológica y muerte.

Resultados principales: el cierre del CAP fue mayor en el grupo IBUo que en el IBUiv (84,6 frente a 62%, $p = 0,011$). La necesidad de un segundo ciclo de ibuprofeno fue menor en IBUo que IBUiv (11,5 frente a 38%, $p = 0,012$). Según el análisis de regresión logística, solo la vía de administración del fármaco fue factor de riesgo para administrar una segunda tanda de tratamiento (*odds ratio*: 4,86; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1,49 a 15,76). La tasa acumulada de cierre coincidió en ambos grupos y solo un paciente por grupo precisó ligadura quirúrgica. La cistatina-C se incrementó postratamiento en el grupo IBUo ($p = 0,001$), aunque no hubo diferencia al comparar los niveles postratamiento entre IBUo e IBUiv ($p = 0,4$). La única variable secundaria con significación estadística fue la duración de la asistencia respiratoria, mayor en IBUiv ($p = 0,02$).

Conclusión: IBUo es más efectivo que IBUiv en el cierre del CAP en el prematuro ≤ 1500 g. La elevación de cistatina-C del grupo IBUo sugiere que los prematuros con función renal límite deben vigilarse muy de cerca.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: no consta.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: en un artículo valorado críticamente previo¹ revisamos la controversia en el uso de los dos inhibidores de la ciclooxigenasa (indometacina e ibuprofeno) para el cierre del CAP en el prematuro: similar eficacia y diferencias en las complicaciones asociadas (mayor riesgo de isquemia renal e intestinal con indometacina y mayor riesgo de enfermedad pulmonar crónica con ibuprofeno). Países con recursos económicos limitados no disponen de ibuprofeno intravenoso ni de indometacina² y vienen usando desde hace tiempo el ibuprofeno oral con éxito, aunque en el terreno teórico no haya quedado demostrado con solidez el balance riesgo-beneficio, pues las pruebas científicas son limitadas: estudios observacionales y un ECA de escasa potencia³.

Validez o rigor científico: el ECA presenta una calidad intermedia según la escala de Jadad (puntuación de 3), pues no ha sido posible el doble ciego por la vía de administración (se hubiera podido obviar con un *double dummy**) si bien el cardiólogo que

**Double dummy*: nombre en inglés de lo que podemos denominar doble simulación, pues se utilizan dos placebos. En este caso, a los dos grupos se les daría una doble medicación, por vía intravenosa y oral: en el grupo IBUiv se utilizaría principio activo (IBU) por vía intravenosa y placebo por vía oral y en el grupo IBUo se utilizaría principio activo (IBU) por vía oral y placebo por vía intravenosa.

realizó la ecografía de control no conocía el grupo de tratamiento a la hora de valorar el cierre del CAP. No se realizó análisis por intención de tratar, lo que pudo afectar a las seis pérdidas por muerte (cuatro en el grupo IBUiv y dos en el grupo IBUo). El estudio se diseñó con un tamaño muestral suficiente para encontrar diferencias clínicamente importantes entre grupos.

Importancia clínica: el tratamiento con tres dosis de IBUo se asoció a un aumento del cierre del CAP respecto al IBUiv, con una reducción absoluta del riesgo (RAR) del 26,5% (IC 95%: 10,5 a 42,5) y un número de pacientes necesario a tratar (NNT) de cuatro (IC 95%: 2,4 a 9,5). Dicho de otro modo, en esta muestra, por cada cuatro CAP cerrados con IBUo solo se hubiesen conseguido cerrar tres de haber usado la IBUiv. Por otro lado, ambas intervenciones se han mostrado igual de seguras (también en la función renal), con tan solo un aumento significativo del tiempo de ventilación asistida en IBUiv. El único ECA publicado hasta la fecha que compara IBUo e IBUiv en prematuros ≤ 1500 g presentaba también mayor cierre del CAP con IBUo (84 frente a 62%) y menos complicaciones con IBUo (9,3 frente a 31,2%), si bien no tenía poder suficiente por el menor tamaño muestral (64 pacientes)³. Si otros ECA confirman estos datos, la relación beneficio-riesgo-costes será abrumadoramente beneficiosa para IBUo.

Aplicabilidad en la práctica clínica: el diseño del ECA permite concluir que es aplicable en nuestro medio, por lo que las reflexiones derivadas de este estudio pueden ser extrapolables a todos los países (no solo a los de bajo nivel socioeconómico, en los que el uso de IBUiv puede ser una limitación). Si otros ECA confirman la favorable ecuación entre beneficios, riesgos y costes del IBUo frente al IBUiv debería plantearse el cambio en los países desarrollados y ya parece permisible su uso en los países en vías de desarrollo (y con limitaciones económicas). Fuera del tema que nos ocupa, el hallazgo de que la vía oral pueda ser preferible a la intravenosa para el ibuprofeno en recién nacidos micronatos abre una "nueva vía" a la investigación farmacocinética en prematuros⁴.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Armas Iglesias I, González de Dios J, Aparicio Sánchez JL. Indometacina e ibuprofeno en el tratamiento del conducto arterial persistente del prematuro: la duda no es la eficacia, sino la seguridad. *Evid Pediatr*. 2011;7:45.
2. Erdevi O, Gokmen T. Oral versus intravenous ibuprofen: which is better in closure of patent ductus arteriosus? *Pediatrics*. 2009;123:e763.
3. Cherif A, Khrouf N, Jabnoun S, Mokrani C, Amara MB, Guellouze N et al. Randomized pilot study comparing oral ibuprofen with intravenous ibuprofen in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. *Pediatrics*. 2008;122:e1256-61.
4. Sharma PK, Garg SK, Narang A. Pharmacokinetics of oral ibuprofen in premature infants. *J Clin Pharmacol*. 2003;43:968-73.